

Rec'd PCT/ATU 01 FEB 2005

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 18 NOV 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>PCT1697HVhj</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 02/09906</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>04.09.2002</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>01.08.2002</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61L27/38</b>		
Anmelder <b>SYMETIS AG et al.</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt    Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 

I    ☒ Grundlage des Bescheids

II   ☐ Priorität

III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

IV   ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

V    ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

VI   ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen

VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>01.03.2004</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>17.11.2004</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  <div style="display: flex; align-items: center;"> <div>             Europäisches Patentamt              D-80298 München              Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d              Fax: +49 89 2399 - 4465           </div> </div>	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Winger, R</b>  Tel. +49 89 2399-8129



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-28 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Zeichnungen, Blätter**

1/3-3/3 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/09906

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- |                                |                      |
|--------------------------------|----------------------|
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche        |
|                                | Nein: Ansprüche 1-28 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche        |
|                                | Nein: Ansprüche 1-28 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-28  |
|                                | Nein: Ansprüche:     |

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt V**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: THE ANNALS OF THORACIC SURGERY, Bd. 70, Nr. 1, Seiten 140-144

D2: ASAIO JOURNAL, Bd. 48, Nr. 1, Januar 2002, Seiten 12-16

D3: ASAIO JOURNAL, Bd. 45, Nr. 5, September 1999, Seiten 397-402

D4: US-A-5 855 610

D5: DE 199 19 625 A

D6: TISSUE ENGINEERING, Bd. 6, Nr. 1, Februar 2000, Seiten 75-79

D7: EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY, Bd. 13, Nr. 2, Februar 1998, Seiten 160-164

D8: WO 01/82840 A

D9: JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, 58(4), Seiten 401-405

D10: DE 198 28 726 A

- 1.1 Dokument D1 offenbart ein in vitro-Verfahren zur Herstellung homologer Herzklappen, wobei ein biologisch abbaubarer Träger aus PHA mit autologen Zellen besiedelt und anschließend in eine pulsatile Flusskammer eingebracht wird. Die Herzklappe umfaßt einen zylindrischen Stent aus PHA. Dokument D2 offenbart derartige Methoden mittels stereolithographisch erstellter Modelle und unter Verwendung von Polyhydroxyalkanoaten. Dokument D3 offenbart derartige Methoden, wobei einige der Träger zur Besiedelung auf einen PVC-Rahmen gespannt werden.
- 1.2 Dokument D4 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Herzklappen (Anspr. 4), bei dem eine Matrix (PLA oder PGA) in vivo mit Zellen besiedelt wird, sowie die entsprechenden Herzklappen.
- 1.3 Dokument D5 offenbart die erfindungsgemäßen Verfahren und Herzklappen, jedoch ohne schwer abbaubare Rahmenkonstruktion.
- 1.4 Die Dokumente D6 und D9 offenbaren pulsatile Flusskammern zur Herstellung von Herzklappen bzw. Gewebe für die Herzchirurgie. Dokument D7 offenbart die aufeinanderfolgende Besiedelung von PGA mit Fibroblasten und Endothelzellen zur Herstellung von Herzklappen. Dokument D8 offenbart Verfahren zur Beschichtung von Herzklappen mit Perikardgewebe. Dokument D10 offenbart Verfahren zur Herstellung

bioartifizieller Transplantate, wobei Gewebe nach Entfernung antigen-reaktiver Zellen mit autologen Zellen besiedelt wird.

2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-28 im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist.

Anspruch 1 bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung einer homologen Herzklappe umfassend die Bereitstellung eines Trägers, das Besiedeln des Trägers und die Befestigung auf einer Rahmenkonstruktion, Anspruch 2 bezieht sich auf das entsprechende Verfahren, wobei ein mit einer Rahmenkonstruktion fest verbundener Träger verwendet wird, und die Ansprüche 25 und 26 beziehen sich auf die entsprechenden Herzklappen. In der Beschreibung auf Seite 11 werden Polyhydroxyalkanoate als Materialien für die Rahmenkonstruktion beschrieben, d.h. der Träger und die Rahmenkonstruktion (die wie in Anspruch 2 angegeben fest verbunden sein können) sind nicht unterscheidbar (PHA).

Da die Dokumente D1 (Polyhydroxyalkanoate), D2 (Polyhydroxyalkanoate) und D5 (Polyhydroxyalkanoate) derartige Verfahren bzw. Produkte offenbaren, scheint der Gegenstand der Ansprüche 1, 2, 25 und 26 nicht eindeutig vom Stand der Technik abgegrenzt und somit nicht neu zu sein.

Im übrigen scheint der Gegenstand des Anspruchs 26 (keine pulsatile Flusskammer) zusätzlich durch die Offenbarung der Dokumente D3 und D4 vorweggenommen zu sein.

Die abhängigen Ansprüche enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen.

3. Es scheint, daß die Verwendung der auf Seite 11 angeführten Materialien (mit Ausnahme der PHA) als Rahmen in Kombination mit den Trägern nach Anspruch 4, die durch die Beschreibung gestützt sind und das Problem lösen, neu und erfinderisch ist, da kein Dokument des Standes der Technik die Kombination des besiedelten Trägers mit diesen Materialien zur Verbesserung der Implantate (sicherere Vernähung / Seite 3) nahelegt.



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT1697-019/1a	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2002/009906	International filing date (day/month/year) 04 September 2002 (04.09.2002)	Priority date (day/month/year) 01 August 2002 (01.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 27/38		
Applicant SYMETIS AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 01 March 2004 (01.03.2004)	Date of completion of this report 17 November 2004 (17.11.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2002/009906

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-17, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1-28, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
 pages 1/3-3/3, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig. \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-28	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-28	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Reference is made to the following documents:**

- D1: THE ANNALS OF THORACIC SURGERY, Vol. 70, No. 1, pages 140-144
- D2: ASAIO JOURNAL, Vol. 48, No. 1, January 2002, pages 12-16
- D3: ASAIO JOURNAL, Vol. 45, No. 5, September 1999, pages 397-402
- D4: US-A-5 855 610
- D5: DE 199 19 625 A
- D6: TISSUE ENGINEERING, Vol. 6, No. 1, February 2000, pages 75-79
- D7: EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY, Vol. 13, No. 2, February 1998, pages 160-164
- D8: WO 01/82840 A
- D9: JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, Vol. 58(4), pages 401-405
- D10: DE 198 28 726 A

- 1.1. Document D1 discloses an *in vitro* method for producing homologous heart valves, a biodegradable PHA carrier being populated with autologous cells and then introduced into a pulsatile flow chamber. The heart valve comprises a cylindrical stent consisting of PHA. Document D2 discloses methods of this type on



the basis of stereolithographically generated models and using polyhydroxyalkanoates. Document D3 discloses methods of this type in which a number of the carriers are stretched on a PVC frame so that they can be populated.

- 1.2. Document D4 discloses a method for producing heart valves (claim 4) in which a matrix (PLA or PGA) is populated with cells *in vivo*, and also discloses the corresponding heart valves.
  - 1.3. Document D5 discloses the methods and heart valves according to the invention but without the poorly degradable frame construction.
  - 1.4. Documents D6 and D9 disclose pulsatile flow chambers for producing heart valves and tissues for heart surgery. Document D7 discloses the successive population of PGA with fibroblasts and endothelial cells to produce heart valves. Document D8 discloses methods for coating heart valves with pericardial tissue. Document D10 discloses methods for producing bioartificial transplants, tissue being populated with autologous cells after the removal of antigen-reactive cells.
  2. The present application does not satisfy the requirements of PCT Article 33(1) because the subject matter of claims 1-28 is not novel within the meaning of PCT Article 33(2).
- Claim 1 relates to a method for producing a homologous heart valve according to which a carrier is provided, the carrier is populated and attached to a frame construction. Claim 2 relates to the corresponding

method that employs a carrier, which is securely attached to a frame construction. Claims 25 and 26 relate to the corresponding heart valves. Polyhydroxyalkanoates are described on page 11 of the description as materials for the frame construction; in other words, the carrier and the frame construction (which, as indicated in claim 2, can be securely attached) are indistinguishable from each other (PHA).

Since documents D1 (polyhydroxyalkanoates), D2 (polyhydroxyalkanoates) and D5 (polyhydroxyalkanoates) disclose methods and products of this type, the subject matter of claims 1, 2, 25 and 26 does not appear to be clearly delimited over the prior art and therefore does not appear novel.

Moreover, the subject matter of claim 26 (absence of pulsatile flow chamber) also appears to be anticipated by the disclosure in documents D3 and D4.

The dependent claims do not contain any features that, in combination with the features of any claim to which they refer back, meet the PCT requirements for novelty and inventive step.

3. It appears that the use of the materials disclosed on page 11 (with the exception of PHA) as a frame in combination with the carriers according to claim 4, which are supported by the description and solve the problem of interest, is novel and inventive, since none of the prior art documents suggests the combination of the populated carrier with these materials in order to improve the implants (more secure stitching: page 3).